

ОБЗОРЫ

УДК 615.2:615.03

А. А. Кирилюк

ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ (СООБЩЕНИЕ 2)

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена фармакологической группе лекарственных средств, назначаемых при железодефицитных состояниях, в т.ч. железодефицитной анемии. Информация, изложенная в статье, поможет фармацевтическим работникам оказывать посетителям аптеки рациональную фармацевтическую помощь. Во второй части статьи описываются особенности применения железосодержащих лекарственных средств, методы расчета дозировки лекарственных средств по солевому составу и по элементарному железу (для зарегистрированных 18 лекарственных средств в Республике Беларусь), особенности применения парентеральных и пероральных лекарственных форм. Также приводятся рекомендации ВОЗ по применению железосодержащих лекарственных форм в различных популяционных группах. Особое внимание уделено сравнительной оценке эффективности соединений железа в клинической практике по результатам анализа статей базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed. Установлено, что более быстрое достижение уровня гемоглобина наблюдается при применении соединений двухвалентного железа. С целью оказания рациональной фармацевтической помощи посетителям аптек, приобретающим железосодержащие лекарственные средства, для фармацевтических работников разработан алгоритм фармацевтического консультирования.

Ключевые слова: железо, железосодержащие лекарственные средства, железодефицитная анемия, фармацевтическая помощь.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) распространенность анемий в мире составляет почти 30% населения земли, из них более 42% детей в возрасте до 5 лет и около 40% беременных женщин. Дефицит железа – основная причина анемий [1]. Железодефицитная анемия (далее – ЖДА) – это заболевание с клинически выраженным дефицитом железа, при котором снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина (далее – Hgb), возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях [2]. При ЖДА происходит снижение количества эритроцитов до $1,5\text{--}2,0 \times 10^{12}/\text{л}$, снижение Hgb у детей первых 5 лет жизни ниже 110 г/л, а у детей старше 5 лет и взрослых – ниже 120 г/л, снижение цветового показателя меньше 0,85 [1]. Распространенными симптомами помимо анемии гематологи-

ческого синдрома являются слабость, повышенная утомляемость, беспокойство, недостаточная концентрация внимания, головные боли по утрам, пониженный аппетит, повышенная предрасположенность к инфекциям [2, 3].

Препаратами первой линии для терапии ЖДА являются железосодержащие лекарственные средства (далее – ЛС). В клинической фармакологии широко применяется подразделение железосодержащих ЛС в зависимости от соединений трех- или двухвалентного железа [4]. Клинико-фармакологические особенности железосодержащих ЛС были изложены в первой части статьи. В таблице 1 приводятся основные отличительные черты железосодержащих ЛС в зависимости от степени валентности железа.

Кроме того, при выборе и рекомендации железосодержащих ЛС следует учитывать биодоступность и всасывание железа. Всасывание железа в желудочно-кишечном тракте (далее – ЖКТ) осуществляется медленно. Его интенсивность бу-

Таблица 1. – Отличительные черты железосодержащих ЛС [2, 4–10]

	Соединения двухвалентного железа	Соединения трехвалентного железа
Лекарственная форма	Только пероральная	Пероральная и парентеральная
Особенности соединения с железом	Соли органической и неорганической природы	Комплексные или хелатные соединения с органическими веществами
Биодоступность	Низкая, около 15–35%	Низкая, около 10%
Всасывание	Пассивный транспорт, необходима кислая среда желудка, непосредственное взаимодействие с апоферритином	Активный транспорт, необходимо восстановление до Fe^{2+} перед взаимодействием с апоферритином, хуже всасывается
Выделение	Кал, моча и пот	Кал, моча и пот (инъекционные – не выводятся почками, период полувыведения от 1 до 20 ч)
Нежелательные реакции (далее – НР)	Повышенный риск, частота около 20%, органические соли переносятся лучше, чем неорганические	Низкий риск, органические соли переносятся лучше
Лекарственные взаимодействия	Снижение всасывания железа со многими ЛС и компонентами пищи из-за реакции комплексообразования	Не обнаружены значимые взаимодействия

дет определяться количеством белковых переносчиков и степенью их насыщения (в норме трансферрин насыщен железом на 20–45%). Кроме того, следует учитывать, что железо естественным образом присутствует в крови и некоторых тканях организма. Повышают всасывание железа органические кислоты (аскорбиновая, янтарная, пирувиноградная), аминокислоты, соли меди и марганца (улучшают переносимость), фолиевая кислота (усиливает действие), пребиотики. В то же время снижают всасывание соли кальция, цинка, фосфата, оксалата и танина [2, 5, 11, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись инструкции по медицинскому применению ЛС для медицинских и фармацевтических специалистов: Айрон-Ф, Мальтофер, Ферролэнд, Феррум Лек, Феррум ФТ, Ферроксид, Декстрафер, Мальтофер Фол, Ферролэнд Фол, Гино-тардиферон, Феррофол, Сорбифер Дурулес, Тардиферон, Ферронал-Белмед, Джеферол-В, Диаферрум, Ферретаб Комп, Тотема, научные публикации в научно-практических журналах и интернет-источниках, информационные базы данных (sceth.by, PubMed, drugs.com). В работе использовали методы исследования: контент-анализ, сравнения, группировку данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности применения железосодержащих ЛС

Как отмечалось выше, соединения железа влияют на особенности их назначений в клинической практике. В то же время жидкие лекарственные формы имеют лучшую всасываемость благодаря равномерному распределению по слизистой оболочке, большей поверхности всасывания и меньшим локальным концентрациям железа [2, 13].

При железодефицитных анемиях применяется заместительная терапия с использованием железосодержащих ЛС [2]. Их следует принимать за 1,5 ч до или 2 ч после еды, т.к. при взаимодействии с пищей могут образовываться нерастворимые соли и комплексные соединения с катионами железа, что нарушает всасывание и усвоение железа организмом. Не следует принимать двойную дозу ЛС в случае пропуска его отдельной дозы [7, 13].

При назначении железосодержащих ЛС дозировка рассчитывается исходя из двух параметров: 1) из солевого состава и 2) из содержания свободного железа. Суточная доза и длительность приема железосодержащих ЛС зависят от степени дефицита железа в организме [2, 3, 13, 14] (таблица 2).

Таблица 2. – Рекомендуемая доза свободного железа для лечения его дефицита [7]

	Лечение ЖДА (явный дефицит железа)	Лечение латентного дефицита железа
Средняя продолжительность лечения	3–5 месяцев	1–2 месяца
Дети до 1 года	25–50 мг	15–25 мг
Дети от 1 года до 12 лет	50–100 мг	25–50 мг
Подростки старше 12 лет и взрослые	100–300 мг	50–100 мг

Для обеспечения поступления в организм железа в дозе 20–30 мг достаточно применения 80–100 мг железосодержащего ЛС. Однако максимальная суточная доза свободного железа не должна превышать 100 мг, поскольку значительно возрастает риск развития нежелательных реакций (в т.ч. синдрома перегрузки железом, при котором нарушается способность организма абсорбировать железо).

Оптимальная и хорошо переносимая суточная доза железосодержащих ЛС (по солевому составу) составляет 150–200 мг, допускается ее увеличение до 300–400 мг. Таким образом, терапевтический диапазон доз железосодержащих ЛС составляет 100–400 мг. Обычно суточная доза делится на 3–4 приема. При назначении высоких доз (более 200 мг) целесообразно разделять прием на 6–8 частей для улучшения переносимости. Однако необходимо учитывать тот факт, что на синтез белков-переносчиков железа (апоферритин) затрачивается 4–6 часов, поэтому более частый прием железосодержащих ЛС не увеличивает его всасывания, а повышает количество не всосавшегося железа в кишечнике и опасность возникновения нежелательных реакций [2, 13, 15].

Следует отметить, что выбор режима дозирования зависит от индивидуальной

переносимости ЛС и тяжести анемии. Как правило, чем выше доза, тем сильнее эффект и хуже переносимость.

Например, действующим веществом ЛС драже «Ферроплекс» является железа (II) сульфата гептагидрат ($\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) в количестве 50 мг [13]. Количество свободного железа составляет 10 мг и рассчитывается по формуле 1.

$$m_{\text{Fe}} \text{ (в мг)} = \frac{Mr(\text{железа}) \times m(\text{соли железа}) \times n}{Mr(\text{соли железа})}, \quad (1)$$

где $Mr(\text{железа})$ – молярная масса железа, г/моль (56 г/моль);

$Mr(\text{соли железа})$ – молярная масса железосодержащей соли в единице лекарственной формы, г/моль (например, $Mr(\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}) = 278$ г/моль);

$m(\text{соли железа})$ – содержание соли железа в единице лекарственной формы, мг,
 n – количество атомов железа;

m_{Fe} – содержание свободного железа в единице лекарственной формы, мг.

В Республике Беларусь по состоянию на 15.05.2020 г. зарегистрировано 18 железосодержащих ЛС, применяемых для лечения ЖДА [7]. В таблице 3 приведены сведения о зарегистрированных ЛС, а также рассчитано содержание свободного железа в единице дозированной лекарственной формы.

Таблица 3. – Ассортимент железосодержащих ЛС в Республике Беларусь [7, 16]

№ п/п	Торговое наименование (Производитель)	Лекарственная форма	m (соли железа), мг	m _{Fe} , мг
Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс $[\text{FeO}_{2/3}(\text{OH})_{4/3}(\text{H}_2\text{O})_{7/3}]_n \times [(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_{m-1}]_a$, n≈260 (степень полимеризации железа гидроксида), m≈7 (степень полимеризации декстрозы), a≈7 (стехеометрический фактор)				
1	Айрон-Ф (Pharma Vision Sanayii ve Ticaret A.S., Турция/ Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие Реб-Фарма, Республика Беларусь)	раствор для внутримышечного введения	н/д	100
2	Мальтофер (Vifor (International) Inc., Швейцария)	таблетки жевательные	357	100
		капли для приема внутрь во флаконах 30 мл	178,6	50
		сироп во флаконах 150 мл	35,7	10

Продолжение таблицы 3.

3	Ферролэнд (СП ООО Фармлэнд, Республика Беларусь)	сироп во флаконах 100 мл, 250 мл	н/д	10
		таблетки жевательные	н/д	100
4	Феррум Лек (Lek d.d., Словения)	сироп во флаконах 100 мл	н/д	50
		раствор для внутримышечного введения	н/д	100
		таблетки жевательные	н/д	100
5	Феррум ФТ (Фармтехнология ООО, Республика Беларусь)	капли для внутреннего применения	н/д	50
6	Ферроксид (S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния/упаковано Лекфарм СООО, Республика Беларусь)	раствор для внутримышечного введения	н/д	100
Железа (III) декстран $[\text{Fe}(\text{OH})_3]_n \times (\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_m$				
7	Декстрафер (Фармацевтическая компания Здоровье ООО, Украина)	раствор для внутримышечного введения	н/д	50
Железа (III) гидроксид полимальтозат + фолиевая кислота				
8	Мальтофер Фол (Vifor International Inc., Швейцария)	таблетки жевательные	357	100
9	Ферролэнд Фол (СП ООО Фармлэнд, Республика Беларусь)	таблетки жевательные	н/д	100
Железа (II) сульфат $[\text{FeSO}_4]$ + фолиевая кислота				
10	Гино-Тардиферон (Pierre Fabre Medicament, Франция)	таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	247,25	80
11	Феррофол (Минскинтеркапс УП, Республика Беларусь)	капсулы пролонгированного действия	н/д	50
Железа (II) сульфат + аскорбиновая кислота				
12	Сорбифер Дурулес (EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия)	таблетки, покрытые оболочкой	320	100
Железа (II) сульфат				
13	Тардиферон (Pierre Fabre Medicament, Франция)	таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия	247,25	80
Железа (II) глюконат дигидрат $[\text{Fe}(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_7)_2 \times 2\text{H}_2\text{O}]$				
14	Ферронал-Белмед (Lomapharm Rudolf Lohmann GmbH KG, Германия, расфасовано и упаковано Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь)	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	300	35
Железа (II) глюконат + кальция пантотенат + никотинамид + кислота фолиевая + витамин В1 + витамин В2 + витамин В6 + витамин В12 + витамин С				
15	Джеферол-В (Jerusalem Pharmaceutical Company (JERHARM), Палестина)	таблетки, покрытые оболочкой	250	29
Железа (II) аспарагинат + железа (II) глицинат $[\text{Fe}(\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{N})_2 + \text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N})_2]$ + аскорбиновая кислота				
16	Диаферрум (Ферейн СОАО, Республика Беларусь)	капсулы	н/д	45
Железа (II) фумарат $[\text{Fe}(\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4)_2]$ + фолиевая кислота				
17	Ферретаб Комп (G.L. Pharma GmbH, Австрия)	капсулы	152,10	50
Железа (II) глюконат + марганца глюконат + меди глюконат				
18	Тотема (Innothera Chouzy, Франция)	раствор для приема внутрь	н/д	50

В то же время еще 7 ЛС, относящихся к группе «Витамины в комбинации с минералами», содержат в своем составе соли железа, но менее 30 мг (за исключением комплекса Элевит Пронаталь), и поэтому не могут применяться в качестве первой линии терапии ЖДА (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, на фармацевтическом рынке Республики Беларусь

железосодержащие ЛС представлены парентеральными (раствор для внутримышечного введения) и пероральными (таблетки, таблетки жевательные, таблетки пролонгированного действия, сироп, капли, раствор для приема внутрь) лекарственными формами. При этом некоторые из лекарственных форм имеют специфические особенности применения.

Таблица 4. – Витаминно-минеральные железосодержащие комплексы, зарегистрированные в Республике Беларусь [7]

№ п/п	Торговое название (Производитель)	Лекарственная форма	Соль железа	m _{Fe} , мг
1	Дуовит (KRKA, d.d., Словения)	Драже	Железа (II) фумарат	10
2	Компливит (Фармстандарт-Уфавита ОАО, Российская Федерация)	Таблетки, покрытые оболочкой	Железа (II) сульфат гептагидрат	5
3	Максамин Форте (Anglo-French Drugs & Industries Limited, Индия)	Таблетки, покрытые оболочкой	Железа (II) сульфат безводный	10,36
4	Супервит (Киевский витаминный завод АО, Украина)	Таблетки жевательные	Железа (II) фумарат	14
5	Супрадин (Bayer Consumer Care AG, Швейцария)	Таблетки шипучие	Железа (II) карбонат сахарат	1,25
		Таблетки, покрытые оболочкой	Железа (II) сульфат	10
6	Элевит Пронаталь (Bayer Consumer Care AG, Швейцария)	Таблетки, покрытые оболочкой	Железа (II) фумарат	60
7	Антиоксикапс с железом (Минскинтеркапс УП, Республика Беларусь)	Капсулы	Железа (II) сульфат моногидрат	20

Например, жевательные таблетки можно разжевывать или сразу проглотить. Сироп и капли «Мальтофер» («Ферролэнд») можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или питательной смесью. Поскольку на всасывание железа влияет состав микробиоты кишечника, допускается совместное назначение с Бифидумбактерином, Лактобактерином и Хелаком [7].

Парентеральные инъекционные ЛС рекомендуется вводить только внутримышечно (при внутривенном введении наблюдаются тяжелые изменения в сердечно-сосудистой системе, обмене веществ и функций органов) [13, 17]. Назначение ЛС парентерально может приводить к развитию нежелательных реакций (НР), поэтому такой способ введения используется крайне редко. При этом инъекционное введение железа не способствует значительному повышению эффективности лечения ЖДА и, как правило, к нему прибегают в тяжелых случаях анемии или при отсутствии должной эффективности после применения пе-

роральных ЛС [18]. Имеются случаи неправильного введения парентеральных лекарственных форм, приводившие к тяжелым анафилактическим реакциям. Так, в исследовании Fiechter R (2005) пациентке комплекс железа с декстраном вместо внутримышечного введения был введен внутривенно, спровоцировав анафилаксию. Путаница произошла из-за предыдущего внутривенного применения комплекса сахара железа [19]. Это еще одна причина, по которой пероральная форма введения предпочтительнее парентерального введения.

Эффективность применения железосодержащих ЛС оценивается по показателям гемограммы:

- ретикулоцитоз (максимальный в первую неделю) – показатель стимуляции железом эритроидного ростка красного костного мозга;
- увеличение количества эритроцитов;
- повышение уровня Hgb крови;
- увеличение цветного показателя крови [20].

Считается, что ретикулоцитарный криз появляется на 3–7 сутки от начала лечения железосодержащими ЛС. Содержание ретикулоцитов может при этом возрастать до 10–20%. Максимальная ретикулоцитарная реакция наступает на 8–12 сутки от начала лечения. При правильной терапии прирост Hgb начинается к 5-ым суткам. Отсутствие прироста в течение этого периода не свидетельствует о плохом усвоении. Нормальным считается прирост Hgb на 1% в сутки, или на 0,15 г/сут. Восстановление нормального уровня Hgb при правильном лечении должно состояться в срок до 3–6 недель от его начала, а полная нормализация происходит через 2–3 месяца. Восстановление запаса железа наступает на 4–6 месяцев от начала лечения, отсюда курс лечения железодефицитной анемии должен составлять не менее 4–6 месяцев.

ЛС, содержащие в своем составе двухвалентное железо, оказывают более быстрый эффект и нормализуют уровень Hgb в среднем через 2 недели – 2 месяца, а нормализация депо железа происходит уже к 3–4 месяцу от начала лечения, в зависимости от тяжести анемии и дозировки ЛС. Нормализация уровня Hgb при лече-

нии с помощью ЛС трехвалентного железа наступает, как правило, только спустя 2–4 месяца, а нормализация показателей депо железа – через 5–7 месяцев от начала терапии. В случае отсутствия терапевтического эффекта (отсутствие прироста уровня Hgb примерно на 20–30 г/л через 3 недели) план лечения следует пересмотреть [1–4, 11–15, 20].

Несмотря на рекомендации ВОЗ по применению ЛС двухвалентного железа для лечения ЖДА как более эффективных, ЛС на основе трехвалентного железа активно применяются благодаря лучшей переносимости [20].

В зависимости от популяционной группы и распространенности анемий в регионе ВОЗ рекомендует несколько режимов дозирования железосодержащих ЛС (ежедневно или нагрузочно – 1 раз в неделю) и, как правило, прием определенной дозы в течение 3-х последовательных месяцев с последующим контролем и оценкой целесообразности дальнейшего применения [1, 14] (таблица 5).

Как следует из таблицы 5, предлагаемые схемы дозирования являются актуальными только при наличии определенного процента распространенности ЖДА

Таблица 5. – Рекомендации ВОЗ по применению железосодержащих ЛС [1]

Популяционная группа	Доза свободного железа	Лекарственная форма	Кратность приема	Длительность применения
Распространенность анемии составляет 40% и более				
Дети в возрасте 6–23 месяцев	10–12,5 мг	Сироп, капли	1 раз в день	3 месяца в году, последовательно
Дети дошкольного возраста (24–59 месяцев)	30 мг	Сироп, капли	1 раз в день	
Дети школьного возраста (5–12 лет)	30–60 мг	Таблетки, капсулы	1 раз в день	
Менструрующие женщины и девочки-подростки (12–49 лет)	30–60 мг	Любая подходящая	1 раз в день	
Беременные женщины	30–60 мг и фолиевая кислота 0,4 мг	Любая подходящая	1 раз в день	В течение всей беременности
Распространенность анемии составляет 20% и более				
Дети дошкольного возраста (24–59 месяцев)	25 мг	Сироп, капли	1 раз в неделю	3 месяца, последовательно, с последующим 3-месячным перерывом и дальнейшей оценкой
Дети школьного возраста (5–12 лет)	45 мг	Таблетки, капсулы	1 раз в неделю	
Менструрующие женщины и девочки-подростки (12–49 лет)	60 мг и фолиевая кислота 2,8 мг	Любая подходящая	1 раз в неделю	
Распространенность анемии составляет менее 20%				
Беременные женщины	120 мг и фолиевая кислота 2,8 мг	Любая подходящая	1 раз в неделю	В течение всей беременности

в популяционной группе. Так, доля распространенности анемий в Республике Беларусь среди детей 6–59 месяцев, небеременных женщин в возрасте 15–49 лет и

беременных женщин в возрасте 15–49 лет составляет 22–25% (умеренная степень тяжести), что в целом соответствует всему европейскому региону [1] (таблица 6).

Таблица 6. – Распространенность ЖДА среди различных популяционных групп (согласно делению стран по регионам ООН) [1]

Регион	Распространенность ЖДА, %			
	Дети (6–59 месяцев)	Небеременные женщины (15–49 лет)	Беременные женщины (15–49 лет)	Все женщины репродуктивного возраста (15–49 лет)
Африка	60,2	36,9	44,6	37,6
Латинская Америка и Карибские острова	29,1	18,7	28,3	19,1
Северная Америка	7,0	12,2	17,1	12,4
Азия	42,0	31,6	39,3	31,9
Европа	19,3	19,9	24,5	20,1
Океания	26,2	19,5	29,0	20,0

Оценка клинической эффективности железосодержащих ЛС

Несмотря на широкое разнообразие солей железа (согласно АТХ-классификации), они обладают различной эффективностью и частотой развития НР. В таблице 7 приведены краткие результаты исследований железосодержащих ЛС за последние 15 лет (содержащиеся в базе данных PubMed), в которых авторы уделили внимание терапевтической и клинической оценке эффективности, а также уровню безопасности ЛС.

Как видно из результатов исследований (таблица 7), эффективность и безопасность солей железа различается. Так, у беременных пациенток достижение целевых гематологических параметров, в т.ч. прирост Hgb, эффективнее обеспечивается применением трехвалентных соеди-

нений железа (железа гидроксид сахарозный комплекс, железа карбоксималтозат, бис-глицинат железа, натрия ферредат). В целом исследования подтверждают, что более быстрое достижение уровня Hgb наблюдается при применении соединений двухвалентного железа. Кроме того, достижение таких показателей требует по крайней мере нескольких месяцев непрерывной терапии. Сравнивая частоту возникновения нежелательных реакций, соли железа можно расположить в следующий ряд по возрастанию случаев нежелательных реакций: 1) комплекс железа сульфата с мукопротеозой, железа полимальтозат, натрия ферредат; 2) железа протеин сукциниллат; 3) железа карбокси мальтозат; 4) железа глицина сульфат; 5) железа мальтол; 6) железа глюконат; 7) железа сульфат; 8) железа стеарил фумарат.

Таблица 7. – Результаты исследований эффективности и безопасности соединений железа

(Примечание: *Полужирным шрифтом отмечено более эффективное ЛС в проводимом исследовании.)

№	Исследуемое ЛС [ЛС сравнения]	Исходные данные, длительность приема ЛС	Результаты	Исследование
<i>Группа испытуемых – беременные женщины</i>				
1	Бис-глицинат железа (хелат)* [железа глицина сульфат]	Беременные женщины (срок от 14 до 18 недель); ЖДА; 8 недель	Среднее повышение уровня Hgb в группе бис-глицината железа в 2 раза выше, чем в группе ЛС сравнения. Частота НР выше в группе ЛС-сравнения.	[21]
2	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (внутривенно) [железа фумарат (перорально)]	Беременные женщины (срок от 14 до 34 недель); ЖДА; 4 недели	Значительное повышение уровня Hgb при внутривенном введении (на $22 \pm 11,5$ г/л), чем в группе сравнения (12 ± 9 г/л).	[22]

Продолжение таблицы 7.

3	Железа карбоксимал-тозат (внутривенно) [Железа сульфат (перорально)]	252 беременные женщины с ЖДА (срок 16–33 недели); 12 недель	Коррекция анемии была достигнута в 84% (11% – НР) случаев, по сравнению с 70% (15% – НР) в группе сравнения. Значительное количество случаев в расстройства ЖКТ наблюдалось в группе сравнения.	[23]
4	Натрия ферредат (три типа дозировки свободного железа – 33 мг и 66 мг) [Железа фумарат]	48 беременных женщин с ЖДА (срок 12–26 недель), совместный прием с фолиевой кислотой и витамином В ₁₂ ; 75 дней	Показатели уровня Hgb выше в группе натрия ферредата, при этом не сообщалось не об одном случае побочных реакций.	[24]
5	Железа протеин сукциниллат	105 беременных женщин с ЖДА (1–3 триместр); 4 месяца	Наблюдалось значимое повышение уровня Hgb. Эффективность составила 95,2%. НР (6,6%) были легкие (диарея, рвота, тошнота, эпигастралгия), и не требовало отмены ЛС.	[25]
<i>Группа испытуемых – дети различного возраста</i>				
6	Железа сульфат [полисахаридный комплекс железа]	Дети до 48 месяцев с ЖДА; 12 недель	Уровень Hgb больше повысился в группе сравнения. У большей части детей, получающих железа сульфат, возникали НР со стороны ЖКТ.	[26, 27]
7	Железа сульфат ептагидрат (раствор)	100 детей 6–53 месяцев с легкой или умеренной ЖДА; 3 месяца	7 из 21 пациента испытывали по крайней мере одну НР. Высокий уровень переносимости. Уровень Hgb нормализовался в 78% случаев.	[28]
8	Железа полимальтозат [Железа сульфат]	112 детей до 4 месяцев, профилактика ЖДА; 5 месяцев	В группе железа полимальтозата был значительно более высокий уровень Hgb и гематокрита, свободного железа и насыщенности трансферрина, чем в группе сравнения.	[29]
9	Железа сульфат (профилактическая терапия 4 мг/кг, совместно с топираматам 2 мг/кг)	Дети от 5 до 15 лет с дефицитом железа	У детей с дефицитом железа частота и тяжесть головных болей, показатель инвалидности выше. Прием ЛС приводит к значительному снижению частоты данных параметров.	[30]
10	Железа аскорбат, 6 мг/кг свободного железа [Железа полимальтозат, 6 мг/кг свободного железа]	125 детей от 1 года до 12 лет, ЖДА; 3 месяца	Обе группы улучшили гематологические показатели (уровень Hgb, количество ретикулоцитов, средний корпускулярный объем, ширина распределения эритроцитов). Увеличение уровня Hgb было лучше в группе железа аскорбата, как и остальных параметров. В группе сравнения не было зафиксировано ни одного случая НР.	[31]
11	Железа аскорбат, 3 мг/кг свободного железа [Соединения железа в коллоидной форме, 3 мг/кг свободного железа]	73 ребенка от 6 месяцев до 12 лет, ЖДА; 12 недель	Значительное повышение уровня Hgb в группе железа аскорбата. Эффективность (снятие диагноза ЖДА) при этом составила 64,86% (группа сравнения – 31,03%).	[32]

Продолжение таблицы 7.

12	Железа полимальтозат [Железа сульфат]	65 детей с ЖДА; 30 дней	У детей с ЖДА повышен общий окислительный статус. Группа железа сульфата являлась более эффективной в его коррекции.	[33]
13	Железа протеин сукциниллат [Полисахаридный комплекс железа]	60 недоношенных детей, ЖДА (совместный прием с эритропоэтином); 60 дней	Более значительные уровни Hgb, количества эритроцитов и гематокрит были в группе железа протеин сукциниллата. Заметных НР не наблюдалось в обеих группах.	[34]
<i>Группа испытуемых – взрослые</i>				
14	Железа бис-глицинат (хелат), 50 мг свободного железа [железа сульфат , 80 мг свободного железа]	18 пациентов с гастрэктомией и ЖДА; 4 месяца	Биодоступность в железа бис-глицината 2,5-3,4 раза выше, чем ЛС сравнения. Результаты показателей гематологии (рост сывороточного железа и уровень Hgb, снижение уровня трансферрина) были лучше в группе сравнения.	[35]
15	Железа сульфат + мукопротеоза [Железа протеин сукциниллат, железа глицина сульфат, железа глюконат, железа сульфат, железа стеарил фумарат]	Когортное исследование о переносимости соединений железа (10695 человек, 111 клинических или обсервационных исследований)	Наименьшая частота НР в группе комплекса железа сульфата с мукопротеозой (4,1%) по сравнению с железа протеин сукциниллатом (7,3%), железа глицина сульфатом (23,5%), железа глюконатом (30,9%), железа сульфатом (32,3%) и железа стеарил фумаратом (47,2%).	[36]
16	Железа глицина сульфат (микрогранулы) [различные пероральные соединения железа]	39 пациентов; ЖДА; аутоиммунный гастрит и <i>Helicobacter pylori</i> ; 3 месяца	Достижение более высоких показателей уровня Hgb в группе железа глицина сульфата.	[37]
17	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (внутривенно) [железа фумарат (перорально)]	19 пациентов с ЖДА; болезнь Крона или язвенный колит; 15 дней	Общая оценка самочувствия пациента, в т.ч. проявление болей в животе, ухудшалось после приема железа фумарата. Железа фумарат повышает активность заболевания.	[38]
18	Железа сукцинат [Железа сукцинат + тройная схема терапии H.pylori]	86 пациентов с ЖДА и H.pylori-положительным хроническим гастритом; 56 дней	В группе сравнения уровень Hgb и уровень сывороточного железа повысился быстрее и значительнее, по сравнению с монотерапией железа сукцинатом.	[39]
19	Железа сульфат (перорально) [плацебо или внутривенное введение различных солей железа]	Метаанализ (6831 пациент из 43 исследований)	Значительный риск развития НР со стороны ЖКТ после применения железа сульфата, при этом данная связь не является дозозависимой.	[40]
20	Железа мальтол	111 пациентов с ЖДА, ассоциированной с язвенным колитом и болезнью Крона; 12 недель	Эффективность составила 89%. Значительный прирост уровня ферритина. НР наблюдались в 24% случаев.	[41]

Продолжение таблицы 7.

21	Железа мальтол	24 взрослых пациента с дефицитом железа, ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника; 8 дней	Максимальная концентрация в плазме достигалась через 1,0–1,5 ч и снижалась до исходного уровня через 3–6 ч. Предпочтительная дозировка 60–90 мг 2 раза в день, которая обеспечивала лучшие гематологические параметры.	[42]
22	Железа карбоксимальтозат	12 взрослых пациентов, ЖДА; 7 дней	Дозозависимый эффект увеличения уровня Hgb и ферритина (с 500 до 1000 мг).	[43]
<i>Прочие исследования</i>				
23	Железа хлорид [Железа сульфат]	<i>in vitro</i>	Железа хлорид вызывал повреждение ДНК в клетках толстого кишечника и слабое повреждение лимфоцитов человека, а железа сульфат оказывал дозозависимый эффект.	[44]
24	Железо-коллагеновый комплекс [Железа сукцинат, железа глицинат (хелат), железа сульфат]	<i>in vitro</i>	Железо-коллагеновый комплекс имел большую биодоступность в отличие от группы сравнения, не обладал цитотоксичностью, витамин С улучшал биодоступность железа.	[45]
25	Железа сульфат	1 группа (160 мг свободного железа в день), 2 группа (80 мг свободного железа в день), 3 группа (80 мг свободного железа через день); 1 месяц	Уровень Hgb значительно увеличился во всех группах, однако уровень ферритина и частота НР – значительно выше в 1 категории. Низкую дозу лечения железом через день можно использовать вместо применения ЛС один или два раза в день с аналогичной эффективностью и более низкой частотой развития НР.	[46]
26	Железа протеин сукциниллат	метаанализ 8454 человек, 54 исследования	Значительное изменения уровня Hgb и ферритина с низкой частотой развития НР.	[47]

Информация о клинических испытаниях и исследованиях эффективности и безопасности железосодержащих ЛС, фармакокинетики и фармакодинамики, НР и лекарственных взаимодействиях, противопоказаниях позволяет разработать алгоритм оказания фармацевтической помощи.

Фармацевтическая помощь

Под фармацевтической помощью понимается система лекарственного, информационного и организационно-методического обеспечения индивидуализированной фармакотерапии конкретных заболеваний [48]. При разработке алгоритмов оказания фармацевтической помощи следует уделять внимание не только клинико-фармакологической характеристике ЛС, организации и порядку их отпуска

из аптек, но также патофизиологическим особенностям развития заболевания.

Таким образом, фармацевтическое консультирование посетителей аптек, приобретающих железосодержащие ЛС, должно включать:

1) Рекомендацию обратиться к своему лечащему врачу для установки точного диагноза и назначения рациональной терапии;

2) Определение цели приобретения железосодержащих ЛС. Для лечения установленной врачом ЖДА – реализация выписанного врачом ЛС или подбор конкретных торговых наименований ЛС, соответствующих МНН; для профилактики дефицита железа ребенку или взрослому – стандартная профилактическая доза: взрослому, как правило, 100 мг, если иное

не указано в инструкции по медицинскому применению; ребенку дозирование осуществляется по массе тела. Профилактика анемий у беременных женщин – необходимо проконсультироваться с врачом, поскольку имеются ограничения по применению некоторых ЛС в первый триместр беременности (характерно для всех рассматриваемых железосодержащих ЛС, их применение допускается после оценки соотношения польза/риск для матери и ребенка), однако возможен прием специально разработанных ЛС – Мальтофер Фол, Фэрролэнд Фол, Гино-Тардиферон, Тардиферон, Сорбифер Дурулес, Джеферол-В, Ферретаб Комп, Тотема (в любом случае следует проводить лабораторную оценку гематологических показателей и проконсультироваться с врачом о возможности их применения в первом триместре) [7].

3) Уточнение возраста пациента, который будет принимать железосодержащее ЛС, поскольку в детском возрасте всасывание железа несколько ниже, чем у взрослых. Так, растворы для внутримышечного введения применяются с 4-х месяцев; капли – разрешается применять детям младше 1 года и старше, сироп – с 1 до 12 лет (капли и сироп – в зависимости от массы тела); раствор для приема внутрь – с 3-х месяцев; таблетки жевательные, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы – с 12 лет (за исключением Ферронал-Белмед и Тардиферон – с 6 лет, Гино-Тардиферон и Ферретаб Комп – с 18 лет) [7].

4) Уточнение заболеваний, при которых применение ряда ЛС может быть противопоказано (анемии, не связанные с дефицитом железа, бронхиальная астма, наличие инфекционных заболеваний, заболевания печени и почек, заболевания ЖКТ, для комбинированных ЛС – следует учитывать противопоказания всех компонентов, входящих в их состав). Предположить наличие данных заболеваний фармацевтический работник может по желанию посетителя приобрести ЛС для их лечения, поэтому посетителя следует предупредить о невозможности применения железосодержащих ЛС (в т.ч. о возможных взаимодействиях).

5) При подборе железосодержащих ЛС следует учитывать, что у солей трехвалентного железа не обнаружены значительные лекарственные взаимодействия,

поэтому они могут стать препаратами выбора для лиц, принимающих много ЛС. Также эти соединения имеют низкий риск развития НР и обладают лучшей переносимостью, по сравнению с солями двухвалентного железа, но в то же время они обеспечивают более длительное достижение целевых гематологических параметров, поэтому они могут быть средством выбора при легком и умеренном дефиците железа. ЛС двухвалентного железа – при среднем и тяжелом дефиците железа. Пероральные формы являются предпочтительными в амбулаторной практике (реализуются из аптек без рецепта врача), инъекционные лекарственные формы (реализуются из аптек по рецепту врача) обеспечивают более быстрое восполнение дефицита при тяжелых формах анемий, но также для них часто характерны НР, должны вводиться под контролем медицинского работника.

6) Предоставление информации о кратности (рекомендуется суточную дозу разделять на несколько приемов, что улучшает всасывание солей железа) и продолжительности приема железосодержащих ЛС (как правило, 3 месяца), рекомендация в случае ухудшения симптомов или отсутствия эффективности незамедлительно обратиться к врачу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкий ассортимент железосодержащих ЛС, представленных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, позволяет подобрать ЛС, наиболее подходящее посетителю аптеки, учитывая индивидуальные особенности организма. Соединения двухвалентного железа оказывают более быстрый эффект в достижении целевых значений гемоглобина, однако при этом для них характерен повышенный риск развития НР и лекарственных взаимодействий. Железосодержащие ЛС на основе трехвалентного железа обладают лучшей переносимостью и меньшим риском НР. Но для достижения нормального уровня гемоглобина при их применении потребуется больше времени. Грамотная фармацевтическая помощь будет способствовать правильному и эффективному применению ЛС, более качественному обслуживанию населения, повышению культуры ответ-

ственного самолечения и улучшению взаимодействия специалистов в цепочке «врач–пациент–аптека».

SUMMARY

A. A. Kirilyuk

IRON-CONTAINING MEDICINES: FROM CLINICAL PHARMACOLOGY TO PHARMACEUTICAL ASSISTANCE (REPORT 2)

The article is devoted to the pharmacological group of medicines prescribed for iron deficiency conditions including iron deficiency anemia. The information presented in this article will help pharmaceutical workers provide rational pharmaceutical assistance to pharmacy customers. The second part of the article describes the features of taking iron-containing medicines, the methods of calculating the dosage of medicines by salt composition and elemental iron (for 18 registered drugs in the Republic of Belarus) and the features of parenteral and oral dosage forms administration. WHO recommendations for taking iron-containing dosage forms in various population groups are also provided. Special attention is given to comparative assessment of iron compounds efficacy in clinical practice based on the analysis of articles from PubMed database of medical and biological publications. It was found that a more rapid achievement of hemoglobin level is observed with the use of ferrous iron compounds. An algorithm of pharmaceutical consulting has been developed to help pharmacists give rational pharmaceutical assistance to pharmacy customers acquiring iron-containing medicines.

Keywords: iron, iron-containing medicines, iron deficiency anemia, pharmaceutical assistance.

ЛИТЕРАТУРА

1. The global prevalence of anaemia in 2011 // WHO. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 48 p.
2. Зупанец, И. А. Фармацевтическая опека: лечение железодефицитной анемии [Электронный ресурс] / И. А. Зупанец, Н. В. Бездетко. – Режим доступа: http://provisor.com.ua/archive/2003/N3/art_07.php. – Дата доступа: 26.05.2020.
3. Pharmacotherapy Handbook / B. G. Wells [et al.]. – 9th ed. – USA: McGraw-Hill Education, 2015. – 976p.

4. Clinical pharmacy and therapeutics / D. Webb [et al.]; ed.: C. Whittlesea, K. Hodson. – 7th ed. – UK: Elsevier, 2019. – 1112p.

5. Крыжановский, С. А. Фармакология. В 2 т.: учеб. для студ. сред. проф. учебн. заведений / С. А. Крыжановский. – Т. 2. – Москва: Издательский центр «Академия», 2007. – 352 с.

6. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования / В. М. Брюханов [и др.]. – Барнаул: Спектр, 2014. – 560 с.

7. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 15.05.2020.

8. Тарасова, И. С. Эволюция внутривенных препаратов железа / И. С. Тарасова, В. М. Чернов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 58. – С. 22–26.

9. Эритроферрон: современные представления о значении в регуляции обмена железа / В. Т. Сахин [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – №10(1). – С. 25–28.

10. Беловол, А. Н. От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции его дефицита / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Лікарі України. – 2015. – № 4. – С. 46–51.

11. Clinical Pharmacology / M. Abrahams [et al.]; ed.: P. N. Bennett, M. J. Brown, P. Sharma. – 11th ed. – UK: Elsevier, 2012. – 622p.

12. Consumption of galactooligosaccharides increases iron absorption from ferrous fumarate: a stable iron isotope study in iron-depleted young women / F. M. D. Jeroense [et al.] // J. Nutr. 2019. – №149(5). – P.738–746.

13. Терапевтическая фармакология / Ф. М. Абдуева [и др.]; под ред. Н. И. Яблучанского и В. Н. Савченко. – Харьков: ХНУ имени В. Н. Каразина, 2011. – 483 с.

14. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control // WHO. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 96 p.

15. Basic & Clinical Pharmacology / M. J. Aminoff [et al.]; ed.: Bertram G. Katzung. – 14th ed. – USA: McGraw-Hill Education, 2018. – 1264p.

16. Вергейчик, Е. Н. Фармацевтическая химия: учебник / Е. Н. Вергейчик. –

Москва: Медпресс-информ, 2016. – 444 с.

17. Фармакология: клинический подход / К. Пейдж [и др.]. – Москва: Лого-сфера, 2012. – 744 с.

18. Heek, J. Suppletie van ijzer bij ijzergebreksanemie [Iron supplementation in iron deficiency anaemia] / J. Heek // Ned Tijdschr Geneesk. – 2019. – № 163. – P. D3674.

19. Fiechter, R. Anaphylaktische Reaktion nach intravenöser Fe-Injektion. 84-jährige Patientin mit anaphylaktischer Reaktion nach einer intravenösen Eiseninjektion [Anaphylactic reaction after Fe-injection] / R. Fiechter, M. Batschwaroff, D. Conen // Praxis (Bern 1994). – 2005. – № 94(6). – P. 209–212.

20. Чушков, Ю. В. Современные возможности терапии железодефицитной анемии у беременных [Электронный ресурс] / Ю. В. Чушков. – Режим доступа: <https://medi.ru/info/7708/>. – Дата доступа: 26.05.2020.

21. Efficacy of ferrous bis-glycinate versus ferrous glycine sulfate in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: a randomized double-blind clinical trial / A. M. Abbas [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – № 32(24). – P. 4139–4145.

22. Bhavi, S.B. Intravenous iron sucrose v/s oral ferrous fumarate for treatment of anemia in pregnancy. A randomized controlled trial / S. B. Bhavi, P. B. Jaju // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – №17(1). – P. 137.

23. FER-ASAP investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP) / C. Breymann [et al.] // J. Perinat. Med. – 2017. – № 45(4). – P. 443–453.

24. A randomised double-blind study comparing sodium feredetate with ferrous fumarate in anaemia in pregnancy / P. Sarkate [et al.] // J. Indian Med. Assoc. – 2007. – № 105(5). – P.278–284.

25. The efficacy and tolerability of iron protein succinylate in the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy / S. Sifakis [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 32(2). – P.117–122.

26. Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children

with nutritional iron-deficiency anemia: A Randomized Clinical Trial / J. M. Powers [et al.] // JAMA. – 2017. – № 317(22). – P. 2297–2304.

27. Dvoretzky, L. I. Sul'fat zheleza v lechenii zhelezodefitsitnoy anemii: pozitsii sokhraniaiutsia [Ferrous sulfate in the treatment of iron deficiency anemia: The positions continue] / L. I. Dvoretzky // Ter. Arkh. – 2017. – №89(10). – P.108–112.

28. Ferrous Sulfate Oral Solution in Young Children with Iron Deficiency Anemia [published online ahead of print, 2020 Mar 19] / L. Pachuta Węgień [et al.] // Pediatr. Int. – 2020.

29. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia / A. Aydin [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2017. – № 39(7). – P. 495–499.

30. Fallah, R. Evaluation Efficacy of Ferrous Sulfate Therapy on Headaches of 5-15 Years Old Iron Deficient Children with Migraine / R. Fallah, S. Zare Bidoki, M. Ordooei // Iran J. Ped. Hematol. Oncol. – 2016. – №6(1). – P. 32–37.

31. Comparison of Therapeutic Efficacy of Ferrous Ascorbate and Iron Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia in Children: A Randomized Controlled Trial / P. Patil [et al.] // Indian J. Pediatr. – 2019. – №86 (12). – P.1112–1117.

32. Yewale, V. N. Treatment of iron deficiency anemia in children: a comparative study of ferrous ascorbate and colloidal iron / V. N. Yewale, B. Dewan // Indian J. Pediatr. – 2013. – № 80(5). – P.385–390.

33. Ferrous sulfate (Fe²⁺) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe³⁺) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia / A. Aycicek [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2014. – № 36(1). – P. 57–61.

34. Xing, Y. Clinical Study of Iron Protein Succinylate Oral Solution for Preventing and Treating Anemia of Prematurity / Y. Xing, X. M. Tong // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2013. – № 15(12). – P.1059–1063.

35. Comparison of ferrous sulfate and ferrous glycinate chelate for the treatment of iron deficiency anemia in gastrectomized patients / E.C. Mimura [et al.] // Nutrition. – 2008. – № 24(7–8). – P. 663–668.

36. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review / M. J. Cancelo-Hidalgo [et al.] // Curr.

Med. Res. Opin. – 2013. – № 29(4). – P. 291–303.

37. Hershko, C. Decreased treatment failure rates following duodenal release ferrous glycine sulfate in iron deficiency anemia associated with autoimmune gastritis and Helicobacter pylori gastritis / C. Hershko, M. Ianculovich, M. Souroujon // Acta Haematol. – 2007. – № 118(1). – P.19–26.

38. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease / K. Erichsen [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – № 40(9). – P.1058–1065.

39. Chen, L. H. Effects of H. pylori therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with H pylori-positive chronic gastritis / L. H. Chen, H. S. Luo // World J. Gastroenterol. – 2007. – № 13(40). – P.5380–5383.

40. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis / Z. Tolken [et al.] // PLoS One. – 2015. – №10(2). – P. e0117383.

41. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study / C. Schmidt [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2016. – № 44(3). – P. 259–270.

42. Randomized Open-Label Phase 1 Study of the Pharmacokinetics of Ferric Maltol in Inflammatory Bowel Disease Patients with Iron Deficiency / B. Bokemeyer [et al.] // Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokin. – 2017. – № 42 (2). – P. 229–238.

43. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Profiles of Ferric Carboxymaltose in Chinese Patients with Iron-deficiency Anemia / Y. Ding [et al.] // Clin. Ther. – 2020. –

№ 42(2). – P. 276–285.

44. Effects of iron salts and haemosiderin from a thalassaemia patient on oxygen radical damage as measured in the comet assay / D. Anderson [et al.] // Teratog Carcinog Mutagen. – 2000. – № 20(1). – P.11–26.

45. Higher iron bioavailability of a human-like collagen iron complex / C. Zhu [et al.] // J. Biomater. Appl. – 2017. – № 32(1). – P. 82–92.

46. Comparison of the Effects of Oral Iron Treatment Every Day and Every Other Day in Female Patients with Iron Deficiency Anemia [published online ahead of print, 2020 Jan 28] / N. D. Ofas [et al.] // Intern. Med. J. – 2020. – № 50(7). – P. 854–858.

47. Martínez Francés, A., Leal Martínez-Bujanda, J. Efficacy and tolerability of oral iron protein succinylate: a systematic review of three decades of research / A. Martínez Francés, J. Leal Martínez-Bujanda // Curr. Med. Res. Opin. – 2020. – № 36(4). – P. 613–623.

48. Об утверждении образовательных стандартов переподготовки руководящих работников и специалистов [Электронный ресурс]: постановление Министерства образования Республики Беларусь, 24.08.2012 г., № 106-а // ООО «ЮР-СПЕКТР» / Национальный центр правовой информации Республики Беларусь. – Режим доступа: https://belzakon.net/Законодательство/Постановление_Министерства_образования_РБ/2012/55908/скачать. – Дата доступа: 01.06.2020.

Адрес для корреспонденции:

220005, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. В. Хоружей, 11,
РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»,
e-mail: ya.ceny2012@yandex.by,
Кирилюк А. А.

Поступила 24.06.2020 г.